

A3 JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

再公表特許 (A 1)

(11)国際公開番号

WO 99/44621

発行日 平成14年10月15日 (2002. 10. 15)

(43)国際公開日 平成11年9月10日 (1999. 9. 10)

(51) Int.Cl.⁷

A 61 K 31/715

31/35

31/70

35/78

A 61 P 19/10

識別記号

F I

A 61 K 31/715

31/35

31/70

35/78

J

A 61 P 19/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2000-534222(P2000-534222)
(21)国際出願番号 PCT/JP99/01012
(22)国際出願日 平成11年3月3日 (1999. 3. 3)
(31)優先権主張番号 特願平10-55267
(32)優先日 平成10年3月6日 (1998. 3. 6)
(33)優先権主張国 日本 (J P)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, KR, US

(71)出願人 明治製菓株式会社
東京都中央区京橋2丁目4番16号
(72)発明者 太田 篤胤
日本国埼玉県坂戸市千代田5丁目3番1号
明治製菓株式会社 生物科学研究所内
(72)発明者 平山 国男
日本国埼玉県坂戸市千代田5丁目3番1号
明治製菓株式会社 生物科学研究所内
(72)発明者 足立 駿
日本国埼玉県坂戸市千代田5丁目3番1号
明治製菓株式会社 生物科学研究所内
(74)代理人 弁理士 田中 政浩

(54)【発明の名称】骨粗鬆症のための予防、治療剤

(57)【要約】

本発明の骨粗鬆症予防、治療剤は骨密度の低下を抑制するフィトエクストロジエンに難消化性少糖類を組合わせたものであり、難消化性少糖類を組合わせることによって骨密度低下を抑制する作用を大巾に改善することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 フィトエストロジエンおよび難消化性少糖類を含有することを特徴とする骨粗鬆症予防、治療剤

【請求項 2】 フィトエストロジエンと難消化性少糖類の含有比率が重量比で 1 : 10 ~ 1 : 1000 である請求の範囲第 1 項記載の骨粗鬆症予防、治療剤

【請求項 3】 フィトエストロジエンがイソフラボンである請求の範囲第 1 項記載の骨粗鬆症予防、治療剤

【請求項 4】 難消化性少糖類がフラクトオリゴ糖である請求の範囲第 1 項記載の骨粗鬆症予防、治療剤

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、骨粗鬆症に見られる骨密度の低下を抑えることができる骨粗鬆症予防、治療剤に関する。

背景技術

我が国においては高齢者人口が急激に増加している。これに伴い種々の社会問題が発生している。その一つに高齢者介護の問題がある。介護を必要とする高齢者は、痴呆などの脳神経系疾患を除けばそのほとんどが寝たきりの場合である。高齢者が寝たきりの状態に至る最大の原因は、骨粗鬆症に起因する骨折である。そのため、骨粗鬆症の予防は極めて重要な課題である。

骨粗鬆症は骨吸収と骨添加作用の関係が障害されることによるもので、代謝障害、内分泌障害など数々の原因が指摘されており、治療薬の開発も進められている。

女性ホルモンであるエストロジエンには骨吸収を抑制する作用があり、骨粗鬆症の治療の目的で既に臨床的に使われておりその効果も確認されているが、子宮癌との関連性が指摘されており問題がないわけではない。

そこで、これにかわるものとしてフィトエストロジエンが検討された。フィトエストロジエンは植物に含まれていて女性ホルモン様作用を有するものである。その代表的な成分として、大豆のイソフラボンであるゲニスタンやダイゼインが知られており、さらにライ麦、ブルーベリー、胡麻、お茶などに含まれるリグナンであるエンテロラクトンやエンテロダイオールなどが知られている。

その結果近年、フィトエストロジエンにも骨密度の低下を抑える効果があることが明らかとなり、実用に向けて研究が進められている (Biol. Pharm., Biol., 21 (1) 62~66 (1998)、J. Nutr. 126: 161~167, 1996, J. Nutr. 126: 176~182, 1996)。しかしながら、その効果はまだ充分ではない。

本発明の目的は、発症や進行に伴う骨密度の低下を防ぎ、骨粗鬆症を予防、治療する効果の優れた薬剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者は、上記目的を達成するべく鋭意検討の結果、フィトエストロジエンにフラクトオリゴ糖等の難消化性少糖類を組合わせることによって骨密度の低下を大巾に改善できることを見出した。

本発明は、かかる知見に基づいてなされたものであり、フィトエストロジエンおよび難消化性少糖類を含有することを特徴とする骨粗鬆症予防、治療剤に関するものである。

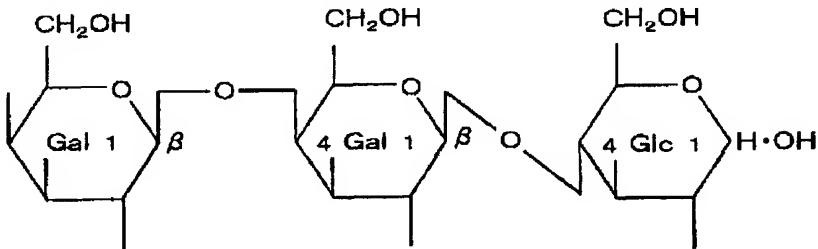
この作用機作は必ずしも明らかではないが、難消化性少糖類の摂取が β -グルコシダーゼ活性の高いビフィズス菌などの腸内細菌を増加させフィトエストロジエンの吸収が安定して上昇するようになるためと推定される。すなわち、天然ではフィトエストロジエンは糖鎖と結合した配糖体の形で存在しており、この糖鎖が切断されて初めて生体の吸収利用が可能となる。糖鎖の切断は主に大腸に存在する細菌により行われるが、細菌の種類や量は個人差が大きく、ひとによってはほとんど吸収されない場合がある。ところが、難消化性少糖類を組合わせることによって腸内細菌が増加しあるいは活性が高められてフィトエストロジエンの糖鎖が高い割合で切断され、フィトエストロジエンの吸収率が高められているものと思われる。

発明を実施するための最良の形態

フィトエストロジエンは植物に含まれていて女性ホルモン様作用を発揮するものである。フィトエストロジエンとは、植物に含まれるSERM (Selective estrogen receptor modulator) と呼ばれる物質で、女性ホルモンであるエストロゲンの受容体と相互作用を有し、骨吸収を抑制する等、臓器特異的に女性ホルモンと類似の作用を発現するものである。フィトエストロジエンは、イソフラボン、例えば大豆のイソフラボンであるゲニスタンやダイゼイン等、リグナン、例えばエンテロラクトンやエンテロダイオール等である。フィトエストロジエンを多く含む植物は大豆、ライ麦、ブルーベリー、胡麻、お茶などである。本発明の骨粗鬆症の予防、治療剤には抽出粗製したフィトエストロジエンのほか、上記食品そのものあるいは加工品も使用できる。

難消化性少糖類は、生体の消化酵素で消化されない難消化性の2糖類～50糖

類、好ましくは2糖類～5糖類であって、腸管においてカルシウムの吸収を高めるものが好ましい。具体的にはフラクトオリゴ糖、ラフィノース、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖などが好適である。フラクトオリゴ糖はショ糖のフラクトース残基に1～3個のフルクトースが結合した、ショ糖と類似した構造を持つ糖類の混合物に対する名称である。鎖長の短い方から、1-ケストース(G F_2)、ニストース(G F_3)、フラクトシルニストース(G F_4)と命名されている。ガラクトオリゴ糖は、乳糖(ガラクトースとグルコースが $\beta-1, 4$ 結合した2糖)に β -ガラクトシダーゼを作用させたときに生成する2～6糖のオリゴ糖の総称である。ガラクトオリゴ糖の代表的な成分としては、乳糖にガラクトースが $\beta-1, 4$ 結合した構造の4'-ガラクトシルラクトース(以下4'-GLと略す)がある。その他の成分としては、4'-GLにガラクトースがさらに $\beta-1, 4$ 結合した4～6糖類や、ガラクトースとグルコースが $\beta-1, 3$ 結合した2糖類などが知られている。これらのガラクトオリゴ糖の構造を下記に示す。



$\text{Gal} 1 \beta 1-4 \text{Gal} 1 \beta 1-4 \text{Glc} 1$ (4'-ガラクトシルラクトース)

$\text{Gal} 1-(\text{Gal} 1)_n-\text{Glc} 1$ ($n=1 \sim 4$ $\beta-1, 4$ 結合)

$\text{Gal} 1-\text{Glc} 1$ ($\beta-1, 3$ 結合など、転移2糖)

キシロオリゴ糖はキシロースが、2～7個程度、 $\beta-1, 4$ 結合した構造を持つヘミセルロース由来の糖である。また、一部アラビノース・グルクロン酸などの側鎖を持つものもある。難消化性少糖類は精製品のほか粗製品であってもよい。

フィトエストロジェンと難消化性少糖類の含有比率は1:10～1:1000程度、好ましくは1:100～1:500程度が適当である。

本発明の骨粗鬆症予防治療剤はカルシウムを含んでいなくともよい。

本発明の骨粗鬆症予防、治療剤は経口で使用される。1回の摂食量はフィトエストロジェンの量として体重1kg当り1～100mg程度、好ましくは10～

50mg程度が適当である。

実施例

実施例1

本発明の骨粗鬆症に対する予防・治療効果の評価には、骨粗鬆症のモデル動物として一般的に用いられている卵巢摘出雌性ラットを用いて行った（参考文献：日本栄養・食糧学会誌、1990年43巻6号437～443頁）。すなわち、15週齢SD系雌ラット20個体を1群4個体づつ5群に分けた。エーテル麻酔下で4群には卵巢摘出手術を、残りの1群には偽手術を行った。ラットは各群表1に示す試験飼料を摂取させた。本実施例においては、フィトエストロジエンとしてはイソフラボンを多量に含有するきなこ（きなこ1g中のイソフラボンは2.6mg。参考文献：食品と開発、1996年31巻6号44～47頁）を使用した。フラクトオリゴ糖には純度95重量%以上のもの（商品名 メイオリゴーP粉末、明治製菓（株））を使用した。上記きなことフラクトオリゴ糖を用いて表1記載の組成を有する標準精製飼料（対照飼料）、フラクトオリゴ糖含有飼料、きなこ含有飼料および本発明の骨粗鬆症予防治療剤であるフラクトオリゴ糖・きなこ混合物含有飼料を調製し、これらの飼料を用いて1ヶ月間飼育した。飼育終了時、ラットを屠殺解剖し右大腿骨を摘出した。摘出した大腿骨は軟部組織を除去した後、二重X線骨密度測定装置（アロカ社製）で骨密度（BMD）を測定した。結果は表2に示すごとく、フラクトオリゴ糖あるいはきなこを単独で摂取した場合には偽手術群の骨密度に比して顕著な骨密度の上昇は認められなかったが、両者を混合した本発明の骨粗鬆症予防治療材を摂取した群では、顕著に骨密度の低下が抑制され偽手術群の骨密度と同程度であった。以上の結果から、本発明の剤は、骨粗鬆症の予防・治療に有効であることが確認された。

表1. 飼料組成 (%)

	対照飼料	きなこ飼料	フラクトオリゴ糖飼料	本発明の剤含有飼料
カゼイン	25	22.5	25	22.5
コーンスターク	49.6	49.5	49.5	49.5
コーン油	6	6	6	6
ビタミン混合	1	1	1	1
ミネラル混合	3.5	3.5	3.5	3.5
セルロース粉末	5	5	5	5
蔗 糖	10	10	8	8
(本発明の予防剤)				
きなこ (注1)	0	2.5	0	2.5
フラクトオリゴ糖	0	0	2	2

注1：本実施例で使用したきなこは 1 g あたり大豆イソフラボン

2.6mg を含有する。

表2. ラット大腿骨骨密度

	大腿骨骨密度 (mg/cm ²)	対照群との有意差 (危険率 p)	卵巣摘出群との有意差 (危険率 p)
対照群 (偽手術)	156		p < 0.01
卵巣摘出群	147	p < 0.01	
卵巣摘出+フラクトオリゴ糖群	150	p < 0.05	N S
卵巣摘出+きなこ群	149	p < 0.05	N S
卵巣摘出+本発明の予防剤群 (フラクトオリゴ糖+きなこ)	158	N S	p < 0.01

N S : 有意差なし

産業上の利用分野

本発明の予防、治療剤を経口投与することによって、骨密度の低下を抑え、骨粗鬆症を予防し、治療することができる。本発明の予防、治療剤は人間のみならず、家畜、ペット等の他の動物にも有効である。

本発明の予防、治療剤はそのまま食し、あるいは適当な飲料に懸濁して飲用し、あるいは適当な食物に添加して食することができる。

【国際調査報告】

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP99/01012	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. C 11 A61K31/715, 31/70, 31/35, 35/78, C07H3/06, C07J1/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C 11 A61K31/715, 31/70, 31/35, 35/78, C07H3/06, C07J1/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カタゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP, 8-231533, A (食品産業エニ・プロセス技術 研究組合) 10. 9月. 1996 (10. 09. 96) (ファミリーなし)	1-4	
A	JP, 62-103077, A (キノイン・シ'ヨウ'セル・エーシュ・ケ'エシ'エ-セイイ・ テルト-カク・シ'オーラ・エリゲー) 13. 5月. 1987 (13. 05. 87) & EP, 214647, A2 & US, 5043328, A	1-4	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が例挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
<p>* 引用文献のカタゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を掲起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を独立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>			
国際調査を完了した日 31. 05. 99	国際調査報告の発送日 08.06.99		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 福井悟	4C	0841
	電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP99/01012
C(続き) . 関連すると認められる文献	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 60-48924, A (武田薬品工業株式会社) 16. 3月. 1985 (16. 03. 85) & EP, 135172, A2	1-4

様式PCT/ISA/210(第2ページの続き) (1998年7月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
C 07 H 3/06		C 07 H 3/06
C 07 J 1/00		C 07 J 1/00

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。

なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項（実用新案法第48条の13第2項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。